

Jacek Sieradzki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kardiomiopatia cukrzycowa

Diabetic cardiomyopathy

We współczesnej diabetologii głównym problemem są przewlekłe powikłania cukrzycy. Szczególnie szeroko i dokładnie są znane takie powikłania, jak: retinopatia cukrzycowa, prowadząca często do ślepoty, nefropatia cukrzycowa, kończąca się terminalną niewydolnością nerek oraz neuropatia cukrzycowa, prowadząca do zespołów odnerwienia wegetatywnego lub inwalidztwa wywołanego stopą cukrzycową. Wyniki wieloletnich badań prospektywnych udowodniły, że powikłania te mają związek z podwyższoną glikemią [1, 2], co znalazło także wyraz w najnowszej definicji cukrzycy, określonej w opracowaniach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [3]. Ostatnio coraz więcej uwagi poświęca się innym narządowym powikłaniom cukrzycy, takim jak: osteopenia cukrzycowa [4], zmiany płucne w cukrzycy [5] czy wreszcie kardiomiopatia cukrzycowa.

Zagadnienia klasyfikacyjne

Pojęcie kardiomiopatii cukrzycowej jest rozumiane w sposób bardzo różnorodny, niejednolity i mało precyzyjny. Najszerzej rozumiane pojęcie kardiomiopatii cukrzycowej obejmuje wszystkie zmiany dotyczące serca w przebiegu cukrzycy, a więc makroangiopatię cukrzycową, czyli: chorobę niedokrwinną serca w cukrzycy wskutek szybszego rozwoju miażdżycy, mikroangiopatię naczyń przedwłośnowatych i włosowatych w cukrzycy na zasadzie analogii z retinopatią czy nefropatią, neuropatią wegetatywną sercowo-naczyniową prowadzącą do zespo-

łu „serca odnerwionego” i wreszcie zmiany w samym mięśniu sercowym, czyli metaboliczne zaburzenia komórek mięśnia sercowego, prowadzące do upośledzenia ich funkcji. To szerokie pojęcie kardiomiopatii posiada wiele wad. Nie odróżnia odmiennej patogenezy poszczególnych zjawisk, jak: miażdżycy, mikroangiopatii czy metabolicznych zmian wewnątrz- i zewnątrzkomórkowych. Nie uwzględnia też odmiennej roli czynnika czasu, istotnego w rozwoju powikłań naczyniowych, a mającego mniejsze znaczenie we wczesnych zmianach metabolicznych. Nie bierze też pod uwagę czynnika prognostycznego, prawdopodobnie korzystniejszego w zmianach o charakterze wyłącznie metabolicznym i funkcjonalnym.

Węższe pojęcie kardiomiopatii cukrzycowej obejmuje zarówno zmiany o charakterze mikroangiopatii w obrębie układu wieńcowego, jak i zmiany w zakresie samego mięśnia sercowego, czyli dotyczące komórek mięśniowych i ich podścieliska. Za takim rozumieniem definicji kardiomiopatii przemawiałby fakt, że z klinicznego punktu widzenia bardzo trudno odróżnić mikroangiopatię naczyń przedwłośnowatych i włosowatych układu wieńcowego od zmian w samych komórkach i podścielisku, ponieważ metody badania oceniające głównie funkcję serca nie odróżniają praktycznie tych dwóch elementów patogenetycznych. Jednak odróżnienie tych zjawisk jest możliwe ze względu na odmienną patogenetyczną, a także, co chyba ważniejsze, ze względu na różnice czasowe w pojawianiu, a w konsekwencji odmienną prognozę. Zmiany typu mikroangiopatii, analogicznie do retinopatii czy nefropatii, pojawiają się z reguły po dłuższym czasie trwania cukrzycy i to niewyrównanej, a więc co najmniej po 5–10 latach. Według współczesnego stanu wiedzy mają one, podobnie jak retinopatia i nefropatia, charakter nieodwracalny i w wyniku normalizacji glikemii mogą w najlepszym razie ulec zahamowaniu. Rozwój i przebieg zmian o charakterze mikroangiopatii

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Sieradzki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 249–254

Copyright©2001 Via Medica

Nadesłano: 01.09.01 Przyjęto do druku: 30.10.01

układu naczyń wieńcowych, zresztą bardzo zbliżony w swojej kolejności patogenetycznej do innych zaburzeń małych naczyń, przedstawiono na rycinie 1. Natomiast zmiany o charakterze metabolicznym w komórkach mięśnia sercowego i nawet w podścielisku mogą się pojawiać wcześniej w historii naturalnej cukrzycy i przynajmniej teoretycznie mają szansę regresji po wyrównaniu metabolicznym.

Najbardziej precyzyjną definicją kardiomiopatii cukrzycowej byłoby rozumienie jej jako upośledzenia funkcji kurczliwej serca, prowadzące do zastoinowej niewydolności krążenia na skutek zmian metabolicznych w komórkach mięśnia sercowego i ich podścielisku.

W tak sformułowanej definicji nie ma więc miejsca na makroangiopatię, mikroangiopatię czy neuropatię cukrzycową, których to schorzeń, mających niezwykle ważny wpływ na strukturę i funkcję serca, nie obejmuje pierwotne pojęcie zmian metabolicznych w komórkach sercowych, chociaż niewątpliwie wskutek na przykład niedokrwienia wtórnie mogą

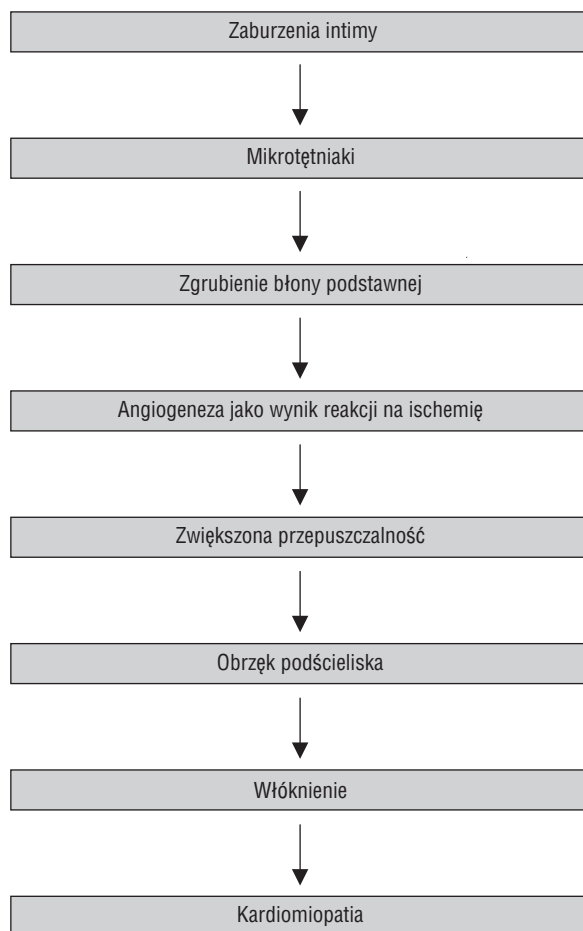
one prowadzić do zaburzeń funkcji miocytów, ich destrukcji i obumierania.

Szczególną uwagę w rozważaniach dotyczących współdziałania poszczególnych „patii” w rozwoju zmian cukrzycowych w sercu należy zwrócić uwagę na neuropatię wegetatywną sercowo-naczyniową. Neuropatia sercowo-naczyniowa, często wychwytywana wcześniej niż inne przewlekłe powikłania cukrzycy, zwłaszcza czułymi metodami analizy spektralnej [6], może z jednej strony upośledzać mechanizmy adaptacji do zaburzeń funkcji mięśnia sercowego wynikających z kardiomiopatii. Z drugiej zaś strony, w wyniku czasem odcinkowych tylko zaburzeń unerwienia, może wywoływać zaburzenia funkcjonalne, które wraz z kardiomiopatią powodują niewydolność serca [7].

Zaburzenia biochemiczne w mięśniu sercowym

W tabeli 1 zestawiono biochemiczne czynniki patogenetyczne odpowiedzialne za powstawanie kardiomiopatii cukrzycowej. Wszystkie te elementy patogenetyczne wpływają wzajemnie na siebie i powodują kolejne dalsze zmiany. Niemniej jednak zaburzenia gospodarki wapniowej, upośledzenie dowozu energii czy defekty białek kurczliwych i zmiany struktury kolagenu odgrywają z pewnością rolę pierwszoplanową.

Istotne znaczenie wśród zaburzeń biochemicznych komórki mięśnia sercowego mają odchylenia w gospodarce jonowej, zwłaszcza w zakresie gospodarki wapniowej. Najogólniej można stwierdzić, że zaburzenia wapniowe sprowadzają się do nadmiernego „obładowania” miocytów jonami wapniowymi. W cukrzycy typu 1 upośledzony jest głównie proces usuwania jonów wapnia z komórki. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się z kolei nadmiernym napływem



Rycina 1. Rozwój zmian w małych naczyniach sprzyjający powstaniu kardiomiopatii cukrzycowej

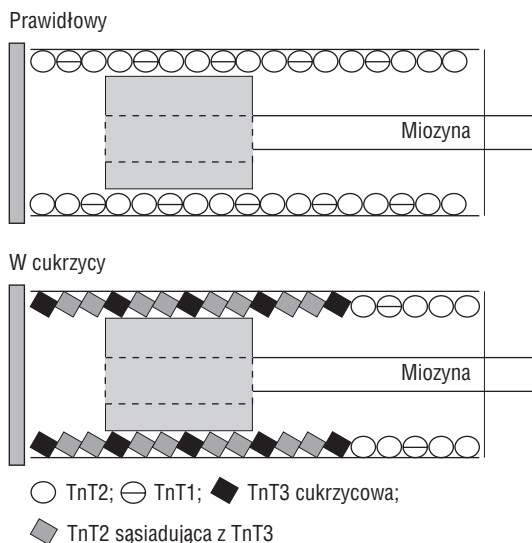
Tabela 1

Biochemiczne czynniki patogenetyczne w rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej

Zaburzenia gospodarki wapniowej
Zaburzenia dowozu energii
Upośledzenie funkcji białek kurczliwych
Zmiany struktury kolagenu
Zmiany składu lipidów
Zaburzenia funkcji oksydacyjnej
Zmiany w mikrokrążeniu prowadzące do niedotlenienia
Zaburzenia wazodylatacji w wyniku zmian biochemii śródbłonna

wapnia do komórki miocyta, spowodowanym defektem pompy sodowo-wapniowej. Zaburzenia pompy sodowo-wapniowej występujące przy hiperglikemii lub hipoinsulinemii mogą się wiązać ze zmianami aktywności kinazy białkowej C [8]. W efekcie w obu typach cukrzycy dochodzi do toksycznego działania zwiększonych stężeń wapnia komórkowego. Dopro-wadza to do nadmiernej stymulacji ATP-az wapnio-zależnych, co zwiększa deficyt ATP. Zwiększenie zawartości wapnia w komórkach mięśnia sercowego powoduje rozprężenie fosforylacji oksydacyjnej i nasilenie produkcji wolnych rodników tlenowych przez mitochondria. Ponadto dochodzi do aktywacji fosfolipaz i proteaz. Aktywacja pompy sodowo-wapniowej wiąże się z hamowaniem pompy sodowo-potasowej wpływającej na prawidłową funkcję komórki miocyta. Nadmiar wapnia może wreszcie prowadzić do zmian w cytoskieletcie, a zwiększone uwalnianie katecholamin wskutek hiperkalciozy może wpływać na zmiany kurczliwości komórki miocyta. Podsumowując, zmiany gospodarki wapniowej, niezależnie od mechanizmu ich powstawania, powodują nie tylko zaburzenia funkcji, ale też i struktury komórki mięśnia sercowego [9, 10].

Bardzo istotne i specyficzne dla komórki mięśnia sercowego są zmiany w zakresie białek kurczliwych w cukrzycy. W przypadku chemomechanicznych białek czynnych, czyli miozyny, sprowadzają się one do zwiększenia liczby form powolnych (V3) kosztem liczby form szybkich. Szybka izoforma V1 miozyny powoduje jej szybsze przesuwanie wzdłuż włókien aktyny i szybszy skurcz, podczas gdy najwolniejsza forma V3 prowadzi do zwolnienia skurczu włókien mięśnia sercowego [11]. Nie można także wykluczyć pewnej genetycznie uwarunkowanej skłonności do ujawniania się wolniejszych izoform miozyny w warunkach hiperglikemii [12]. Troponiny z kolei są białkami regulatorowymi czynności skurczowej włókien mięśniowych. Z trzech troponin (C, I, T) zmiany w cukrzycy dotyczą głównie tropiny T, modulującej wiążącą wapń tropinę C. Tropiny T, wpływające na czynność krótkiego sarkomeru, charakteryzują się zwiększeniem liczby tak zwanych troponin cukrzycowych T_3 , co odbija się nie tylko na ich funkcji, ale także na funkcji troponin sąsiadujących z troponiną T_3 [13, 14]. W efekcie troponiny prawidłowe T_1 i T_2 nie spełniają funkcji regulacyjnej skurczu (ryc. 2). Zaburzenia te wiążą się w dużym stopniu z procesami glikacji białek, bardzo nasilonymi w cukrzycy. Procesy glikacji mają również istotne znaczenie w powstawaniu glikowanego kolagenu, w dużej mierze odpowiedzialnego za modyfikację struktury tkanki podścieliskowej.



Rycina 2. Skład białek kurczliwych kardiomiocyta w cukrzycy

Zaburzenia macierzy i włóknienie

Obok procesów metabolicznych istotnymi czynnikami patogenetycznymi w rozwoju kardiomiopatii cukrzycowej, nawet w tym najwęższym pojęciu, są także procesy w podścielisku i macierzy. Do ich powstania przyczyniają się głównie zmiany w mikrokrażeniu, a więc kapilaropatia oraz zaburzenia małych tętniczek i żył. Ważną rolę odgrywają w tych procesach także zjawiska związane z defektami biochemicznej funkcji śródbłonna, które prowadzą do upośledzenia wazodylatacji i zaburzenia ukrwienia. Zmiany te odpowiadają bardziej pojęciu mikroangiopatii, niemniej jednak, jak wyżej wspomniano, często trudno jest ściśle odróżnić przyczyny naczyniowe od zmian w samych kardiomiocytach w przebiegu kardiomiopatii cukrzycowej.

Zaburzenia hemodynamiczne i obraz kliniczny

Zaburzenia hemodynamiczne w kardiomiopatii cukrzycowej mają formę dysfunkcji lewej komory rozkurczowej i/lub skurczowej. Przyjmuje się jednak, że najwcześniejszą fazą niewydolności lewokomorowej jest dysfunkcja rozkurczowa. Zarówno badania izotopowe, jak i echokardiograficzne jednoznacznie wykazały wczesne zaburzenia hemodynamiki rozkurczu u chorych na cukrzycę typu 1 bez innych powikłań naczyniowych. Dzięki zastosowaniu echokardiografii dopplerowskiej wykazano przedłużenie czasu reakcji izowolumetrycznej [15–17]. Upośledzenie funkcji rozkurczowej stwierdzono także w początkowych okresach cukrzycy

typu 2 [18, 19]. Biorąc pod uwagę badania w warunkach spoczynkowych, częstość niewydolności rozkurczowej lewej komory w cukrzycy typu 2 u osób bez nadciśnienia tętniczego i choroby wieńcowej ocenia się na 20–40% przypadków [20–24]. Dane te jednak uważa się za zbyt zaniżone w świetle badań z zastosowaniem próby Valsalvy i danych z przepływu w żyłach płucnych. Okazuje się, że w warunkach takich badań, rzekomo normalne (*pseudonormal-25*) wartości ciśnienia późnorozkurczowego ujawniają już nieprawidłowości rozkurczu lewej komory [26]. Częstość nieprawidłowości rozkurczowych może dotyczyć już nawet 60% pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, choroby wieńcowej i z relatywnie dobrze wyrównaną cukrzycą [26].

Najogólniej można powiedzieć, że nieprawidłowości napełniania lewej komory ujawniają się początkowo w warunkach obciążenia [7]. Takim obciążeniem może być nie tylko wysiłek fizyczny, ale także na przykład spożycie alkoholu. Dość charakterystyczną cechą hemodynamiczną kardiomiopatii cukrzycowej jest „supernormalna” frakcja wyrzutowa w warunkach spoczynkowych. W warunkach obciążenia ta znaczna frakcja wyrzutowa nie wzrasta jednak w sposób kompensacyjny, a może nawet ulegać zmniejszeniu [27]. Zjawisko podwyższonej spoczynkowej frakcji wyrzutowej próbuje się tłumaczyć nieprawidłowościami w ogólnym napięciu układu żylnego oraz zwiększoną aktywacją sympatykomimetyczną, wynikającą być może z początkowej neuropatii sercowo-naczyniowej [28]. Jednak w późniejszym okresie dochodzi także do obniżenia spoczynkowej frakcji wyrzutowej. Łączy się to już z wystąpieniem w badaniu echokardiograficznym rozlanej hipokinezy lewej komory.

Mechanizm wczesnych zmian hemodynamicznych w kardiomiopatii cukrzycowej tłumaczy się rozmaicie. Ostatnio interesującą pracę opublikowali Naito i wsp. [29]. Wykazali oni, że wczesne zmiany echokardiograficzne polegają na dezintegracji czynności skurczowej warstwy podwsięrdziowej i podnasierdziowej. Stopień tego zjawiska był skorelowany z występowaniem nadciśnienia tętniczego, a także z odsetkiem hemoglobiny glikowanej [29]. Badania te uważa się za wartościowsze od klasycznej analizy dopplerowskiej w ocenie zmian cyklicznych w zakresie kurczliwości mięśnia sercowego. Zmiany hemodynamiczne, wyrażające się wzrostem ciśnienia późnorozkurczowego, nie były skorelowane ze stopniem wyrównania cukrzycy [26], natomiast wykazały one związek z wczesnymi fazami retinopatii i neuropatii.

Próby leczenia kardiomiopatii cukrzycowej

Najistotniejszym elementem zwłaszcza w postępowaniu prewencyjnym jest długotrwała i pełna normalizacja glikemii. Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie, czy długotrwała normalizacja glikemii może prowadzić do regresji zmian w obrębie kardiomiocytów w przebiegu cukrzycy. Znaczenie procesów metabolicznych zarówno wewnątrzkomórkowych (zwiększenie stężenia wapnia w komórce), jak zewnątrzkomórkowych (glikacja) wskazuje na możliwość regresji zmian w kardiomiopatii. Udział czynnika neuropatycznego, a zwłaszcza neuropatii wegetatywnej, co wykazano między innymi przez zmiany wychwyty metajodobenzylguanidyny (MIBG) w obrębie mięśnia sercowego [30], może również wpłynąć na normalizację zmian. Taką poprawę wykazano właśnie przy zastosowaniu badań izotopowych w okresie dobrego wyrównania glikemii [31]. Na możliwość regresji neuropatii wegetatywnej przy długotrwałej normalizacji glikemii wskazują też badania własne [32], a wspomniany udział neuropatii można traktować jako element o dobrym rokowaniu w leczeniu kardiomiopatii cukrzycowej. Również kilka innych badań wykazało możliwość poprawy kardiomiopatii przy długotrwałym wyrównaniu gospodarki węglowodanowej [21, 33, 34]. Tak więc normalizacja glikemii, zarówno poprzez wpływ na obniżenie stężenia wapnia w komórkach miocytów, hamowanie, a po dłuższym czasie także zmniejszenie glikacji, jak i poprawę funkcji układu nerwowego, stwarza szanse realnego zmniejszenia zaburzeń funkcji serca w przebiegu kardiomiopatii cukrzycowej. Podanie insuliny wyraźnie zmniejsza „obładanie wapniem” komórek miokardium, co między innymi stwarza korzystne warunki do prawidłowego funkcjonowania białek kurczliwych [35]. Również niezbyt zaawansowane zmiany metaboliczne w obrębie samych białek kurczliwych (miozyny) i regulatorowych (troponin) w warunkach stosowania insuliny mogą ulegać regresji [36, 37]. Jednak wciąż trwają dyskusje nad tą odwracalnością zmian metabolicznych, ponieważ nie ma jak dotąd jednoznacznych danych wynikających z badań prospektywnych.

Drugim potencjalnym sposobem leczenia kardiomiopatii cukrzycowej jest regulacja oksydacji kwasów tłuszczowych. Pewne możliwości w tym zakresie przypisuje się stosowaniu L-karnityny, mioinozytolu czy też metioniny. Teoretyczne uzasadnienie ma również działanie usuwające wolne rodniki, a więc zastosowanie między innymi antyoksydantów [38, 39]. Podobne uzasadnienie miałyby stosowanie leków hamujących glikację, ale próby zastosowania na

przykład aminoguanidyny wciąż nie wyszły poza badania eksperymentalne.

Jak wynika z wcześniej przytoczonych badań, nadciśnienie tętnicze istotnie pogarsza przebieg kardiomiopatii cukrzycowej [20, 29]. Leczenie współistniejącego nadciśnienia ma więc również istotne znaczenie. Dobór leków przeciwnadciśnieniowych, a zwłaszcza na przykład inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o działaniu tkankowym, mógłby powodować również hamowanie remodelingu mięśnia sercowego występującego w przebiegu kardiomiopatii cukrzycowej. Warto tutaj podkreślić, że na podstawie badań doświadczalnych stwierdzono, iż inhibitory ACE są w stanie zmniejszyć stopień glikacji miokardium u szczurów [40]. Korzystne wydaje się stosowanie leków działających na metabolizm kardiomiocytów, na przykład trimetazydyny, w celu hamowania remodelingu. Ważnym elementem w leczeniu kardiomiopatii cukrzycowej jest także modyfikacja czynników ryzyka miażdżycy, które chociaż nie stanowią elementu patogenetycznego kardiomiopatii, mogą jednak pogarszać i przyspieszać jej przebieg.

Podsumowanie

Konieczne staje się precyzyjne zdefiniowanie pojęcia kardiomiopatii cukrzycowej, zwłaszcza że złożona etiopatogeneza tego powikłania cukrzycy jest już dobrze poznana. Szczególną uwagę należy zwrócić na wczesną diagnostykę, przy czym ocena echokardiograficzna powinna zawierać również elementy obciążeniowe, pozwalające na najwcześniejsze rozpoznanie powikłania. Ma to duże znaczenie, ponieważ wczesne fazy kardiomiopatii przy idealnym wyrównaniu glikemii mogą ulec regresji. Poza długotrwałym wyrównaniem cukrzycy, leczeniem nadciśnienia tętniczego i usuwaniem czynników ryzyka miażdżycy, inne metody leczenia kardiomiopatii cukrzycowej ciągle mają charakter eksperymentalny.

PIŚMIENNICTWO

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 977.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 33. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837.
3. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO Genewa 1999.
4. Sieradzki J., Trznadel-Morawska I., Olszanecki P.: Ocena masy kostnej w cukrzycy insulinozależnej w badaniu ultradźwiękowym. *Pol. Tyg. Lek.* 1995; 50: 10.
5. Parpan T., Sieradzki J.: Zaburzenia funkcji układu oddechowego w cukrzycy. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Sieradzki J. (red.). *Wyd. Fund. Diagn. Labor.* Kraków 1998.
6. Galicka-Latała D.: Analiza spektralna zmienności rytmu serca u chorych z cukrzycą typu 1. Praca doktorska; 1998.
7. Sconomiglio R., Casara D., Avogaro A.: Myocardial dysfunction and adrenergic innervation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diab. Nutr. Metab.* 2000; 13: 346–249.
8. Schaffer S.W., Ballard-Croft C., Boerth S., Allo S.N.: Mechanisms underlying depressed $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger activity in the diabetic heart. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 129.
9. Allo S.N., Schaffer S.W.: Defective sarcolemmal phosphorylation association with non-insulin-dependent diabetes. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1023: 206.
10. Ravingerova T., Styk J., Pancza D., Tribulova N., Sebkova J., Volkovova K., Ziegelhoffer A., Slezak J.: Diabetic cardiomyopathy in rats: alleviation of myocardial dysfunction caused by Ca^{2+} overload. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 31 (supl.): 105.
11. Akella A.B., Sonnenblick E.H., Gulati J.: Alterations in myocardial contractile proteins in diabetes mellitus. *Coron. Art. Dis.* 1996; 7: 124.
12. Malhotra A., Sanghi V.: Regulation of contractile proteins in diabetic heart. *Cardiovasc. Res.* 1997; 34: 34.
13. Akella A.B., Ding H.L., Cheng R., Gulati J.: Diminished Ca sensitivity of skinned cardiac muscle contractility coincident with troponin T-band shifts in the diabetic rats. *Circul. Res.* 1995; 76: 600.
14. Ding X.L., Akella A.B., Gulati J.: Contributions of troponin and troponin C to the acidic pH-induced depression of contractile Ca sensitivity in cardiomyocytes. *Biochemistry* 1995; 34: 2309.
15. Gotzsche O., Darwisch A., Gotzsche L., Hansen L.P., Sorensen K.E.: Incipient cardiomyopathy in young insulin-dependent diabetic patients: a seven-year prospective Doppler echocardiographic study. *Diabet. Med.* 1996; 13: 834.
16. Paillole C., Dahan M., Paycha F., Solal A., Passa P., Gourgon R.: Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 1010.
17. Florys B., Urban M., Totwińska J., Pieciukiewicz B.: Subclinical diabetic cardiomyopathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Med. Sci. Monit.* 1998; 4: 272–279.
18. Astorri E., Fiorina P., Gaveruzzi G., Astorri A., Magneti G.: Left ventricular function in insulin-dependent and in non-insulin-dependent diabetic patients: radionuclide assessment. *Cardiology* 1997; 88: 152.
19. Lind L., Berne C., Andren B., Lithell H.: Relationship between diastolic hypertension and myocardial morphology and function in elderly males with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39: 1603.
20. Nicolino A., Longobardi G., Furgi G., Rossi M., Zoccolino N., Ferrara N., Rengo F.: Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. *Am. J. Hypert.* 1995; 8: 382–389.
21. Hiramatsu K., Ohara N., Shigeniatsu S., Aizawa T., Ishihara F., Niwa A., Yamada T., Naka M., Momose A., Yoshizawa K.: Left ventricular filling abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus and improvement by short-term glycemic control. *Am. J. Cardiol.* 1992; 70: 1185–1189.
22. Robillon J.F., Sadoul J.L., Jullien D., Morand P., Freychet P.: Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 473–480.
23. Di Bonito P., Cuomo S., Moio N., Sibilio G., Sabatini D., Quattrin S., Capaldo B.: Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet. Med.* 1996; 13: 321–324.
24. Appleton C.P., Jensen J.L., Hatle L.K., Oh J.K.: Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a techni-

- cal guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.* 1997; 10: 271–292.
25. Rakowski H., Appleton C., Chan K.L., Dumesnil J.G., Honas G., Jue J., Kailipilli C., Lepage S., Martin R.P., Mercier L.A., O'Kelly B., Prieur T., Sanfillippo A., Sasson Z., Alverez N., Pruitt R., Thompson C., Tomlinson C.: Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography from the Investigators of Consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 1996; 9: 736–760.
 26. Poirer P., Bogaty P., Garnean C., Marois L., Dumesnil J.G.: Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 5–10.
 27. Sieradzki J.: Kardiomiopatia cukrzycowa. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Sieradzki J. (red.). *Wyd. Fund. Diagn. Labor.* Kraków 1998.
 28. Borow K., Jaspan J., Williams K., Neumann A., Wolinsk-Walley P., Lang R.: Myocardial mechanics in young patients with diabetes mellitus: effects of altered load, inotropic state and dynamic exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 1508.
 29. Naito J., Koretsune Y., Sakamoto N., Shutta R., Yoshida J., Yasuoka Y., Yoshida S., Chin W., Kusooka H., Inoue M.: Transmural heterogeneity of myocardial integrated backscatter in diabetic patients without overt cardiac disease. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2001; 52: 11–20.
 30. Sieradzki J., Galicka-Latała D.: Neuropatia wegetatywna w cukrzycy. Przewlekłe powikłania cukrzycy. J. Sieradzki (red.). *Wyd. Fund. Diagn. Labor.* Kraków 1998.
 31. Astorri E., Fiorina P., Gawaruzzi G., Astorri A., Magnati G.: Left ventricular function in insulin-dependent and in non-insulin-dependent diabetic patients: radionuclide assessment. *Cardiology* 1997; 88: 152–155.
 32. Witek P., Sieradzki J.: Metabolic control of diabetes and cardiovascular neuropathy. *Diabetologia* 2000; 43 (supl. 1): A250.
 33. Unsituupa M., Siitonen O., Aro A., Korhonen T., Pyorala K.: Effect of correction of hyperglycemia on left ventricular function in non-insulin-dependent (type 2) diabetics. *Acta. Med. Scand.* 1983; 213: 363–368.
 34. Hirai J., Ueda K., Takegoshi T., Mabichi H.: Effects of metabolic control on ventricular function in type 2 diabetic patients. *Intern. Med.* 1992; 31: 725–730.
 35. Tschoepe D., Roesen P.: Heart disease in diabetes mellitus challenge for early diagnosis and intervention. *Exp. Clin. Endocrin. Diabetes.* 1998; 106: 16.
 36. Cagliero E., Barrieux A., Lehman C., Dillmann W.H.: Diabetes — induced changes of proteins synthesised by adult cardiac myocytes are partially reversed by insulin. *J. Moll. Cell. Cardiol.* 1988; 20: 427.
 37. Pollack P.S., Malhotra A., Fein F.S., Schener J.: Effects of diabetes on cardiac contractile proteins in rabbits and reversal with insulin. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: H448.
 38. Kaul N., Siverski-Illiskovic N., Hill M., Khaper N., Seneviratne C., Singal P.K.: Probucol treatment reverses antioxidant and functional deficit in diabetic cardiomyopathy. *Moll. Cell. Biochem.* 1996; 283: 160.
 39. Gerbi A., Barbey O., Raccach D., Coste T., Jamme I., Nouvelot A., Onafik L., Levy S., Vagne P., Maixent J.M.: Alteration of Na, K-ATP-ase isoenzymes in diabetic cardiomyopathy: effect of dietary supplementation with fish oil (n-3 fatty acids) in rats. *Diabetologia* 1997; 40: 496.
 40. Avendano G.F., Agarwal R.K., Bashley R.I.: Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen linked glycation. *Diabetes* 1999; 48: 1443–1447.